

解離不活性ランタノイド-ポリアミノカルボン酸錯体を用いる高性能分析法の開発

著者	齋藤 伸吾
号	2726
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/7999

氏 名	齋藤伸吾
授与学位	博士(工学)
学位授与年月日	平成13年9月12日
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第1項
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科(博士課程)応用化学専攻
学位論文題目	解離不活性ランタノイド-ポリアミノカルボン酸錯体を用いる高性能分析法の開発
指導教官	東北大学教授 奥脇 昭嗣
論文審査委員	主査 東北大学教授 奥脇 昭嗣 東北大学教授 板谷 謹悟 東北大学教授 秋葉 健一

論文内容要旨

本論文は,ランタノイド(Ln)イオン-ポリアミノカルボン酸錯体の速度論的特性(解離反応不活性),分光学的特性(発蛍光性)および分離特性(高速液体クロマトグラフィー(HPLC)およびキャピラリー電気泳動法(CE))に着目し,これらを統合して新たな高感度かつ高選択的な分析法を提案するものである。

本論文は全7章より構成される。以下に各章の概要を述べる。

第1章 序論

Ln は,磁性材料や触媒などに広く利用され,現代科学技術において欠かせない元素である。また,海水中および岩石試料中の Ln 含量が地球および環境科学的な興味の対象であること,および臨床検査や核磁気共鳴画像(MRI)において Ln イオンが重要な機能を有することから,年々重要となってきた。近年,この Ln 分析ニーズに応える方法は ICP-原子発光法が多勢を占めているが,計測コストの高騰は大きな問題となっている。一方,従来の化学的方法であるイオンクロマトグラフィーでは,現在,必要とされる感度と選択性を満たすことが出来ないのが現状である。そこで本研究ではプレカラム(またはプレキャピラリー)誘導体化 HPLC あるいは CE を用いる方法と Ln に特異的な発光特性を利用して,それぞれの高機能化を図る戦略を検討した。これらの方法においては Ln 錯体の解離反応不活性が一つの必要条件であることに着目し,これを満たす配位子群としてポリアミノカルボン酸を用いることを着想した。この配位子は多くの金属と非選択的に錯形成し, Ln イオンに対して大きな安定度定数を有する錯体を与えることが知られている。しかしながら, Ln イオンの高性能分離分析法開発の可否を制するのは Ln 錯体の速度的な安定性である。金属錯体の解離反応速度論に関する情報は生成反応に関するそれに比べて極めて貧弱である。そこで本研究では,解離反応の遅い Ln-ポリアミノカルボン酸錯体の設計指針を求めるべく,それらの解離反応速度論を詳細に検討し,解離反応不活性な Ln 錯体生成の本質を明確にすることを目的とした。また, Ln イオンの高感度検出という側面から見れば,光吸収部位(芳香環)を有する配位子が適切である。よって本研究の最終的目標は,上述の解離反応不活性と光吸収機能の

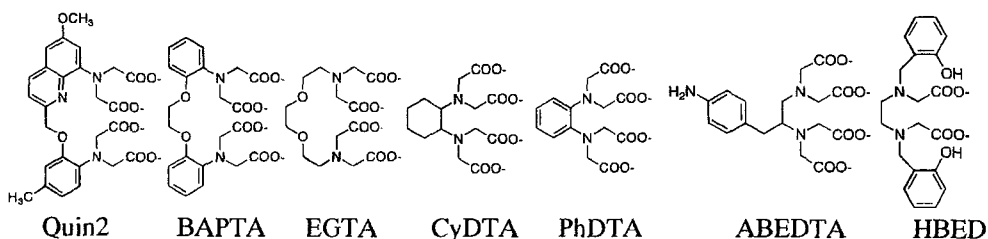


Fig. 1 Structures of the reagents used.

両面から、配位子を全体設計（グランドデザイン）することにある。本研究に用いたポリアミノカルボン酸を Fig. 1 に示す。

第 2 章 芳香族ポリアミノカルボン酸を用いる微量ランタノイドイオンの蛍光検出プレカラム誘導体化 HPLC システムの開発

Ln-芳香族ポリアミノカルボン酸錯体をプレカラム誘導体化 HPLC に適用し、蛍光検出法による閉殻希土類金属イオンの選択的定量法を開発した。芳香族ポリアミノカルボン酸配位子として Quin2 を採用した。Ln イオンに対するプレカラム誘導体化法に関する既往研究が少ない中で、蛍光性芳香族ポリアミノカルボン酸配位子 Quin2 の採用により Ln イオンに対する高感度性と高選択性を実現したことは本研究の独自性を示すものである。本法では Quin2 錯体のカラム内解離反応不活性、非常磁性錯体の発蛍光性、常磁性錯体の配位子由来の蛍光消光、および Ln 錯体のカラム内での相互分離が本分析法の基礎となる化学である。Quin2 は Ln イオンとすばやく錯形成し、Ln 錯体は分離カラム内で解離せずに溶出し検出される。検出限界は La^{3+} : $1.6 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3}$ (2.2 ppb), Lu^{3+} : $2.3 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3}$ (4.0 ppb), Y^{3+} : $2.1 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3}$ (1.9 ppb) となり、イオン交換クロマトグラフィー法の検出限界 (ppm ~ サブ ppm) を 2~3 桁超える高性能を有することを明らかにした。また、他の Ln イオンの妨害がほとんど無いことも注目すべき点である。

第 3 章 ランタノイドイオン-非環状ポリアミノカルボン酸の解離速度論

第 2 章で通常解離反応活性であると考えられてきた Ln 錯体が、原理的に解離不活性な錯体だけが検出されるプレカラム誘導体化 HPLC で検出されたことは錯体化学的には一見異常な挙動である。そこでこの解離反応の挙動を定量的に表し、プレカラム誘導体化 HPLC に対する配位子設計指針を得るために Ln-ポリアミノカルボン酸の解離反応速度を調査した。配位子として 8 座および 6 座ポリアミノカルボン酸を取り上げ、それらの Ln 錯体の解離反応速度を配位子置換反応および金属置換反応を利用して検討した。錯体の解離反応は加溶媒解離反応 (solvolysis) および酸触媒解離反応 (proton-assisted dissociation reaction) の二つの経路を持つが、HPLC 溶離 pH 条件下ではカラム内で起こる解離反応は加溶媒解離反応が支配的であることを明らかとした。また、 Ce^{3+} -ポリアミノカルボン酸錯体の加溶媒解離反応の半減期は最長 130 分であり解離不活性化化学種であることが明らかとなった。解離反応に関する活性化パラメータを決定した。得られた値を Table 1 に示す。興味深いことにこれら錯体の加溶媒解離反応では活性化エントロピーが非常に大きく ($\Delta S^\ddagger \sim -298 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)、エントロピー障壁によって、反応の不活性化が起こることを発見した。この大きな負の活性化エントロピーは、バルクの水分子が反応中間体に溶媒和することによって生じると考え、多段平衡から成る解離反応機構を提案した。一方、酸触媒解離反応の活性化エントロピーは比較的小さな負の値を示し、酸触媒解離経路はエンタルピー支配的な反応であることが明らかとなった。活性化エントロピーは配位子の剛性と相関を示し、水素イオンが窒素原子に転移する際の分子内回転と関係するものと考えた。これらの考察から、Ln イオンが解離不活性錯体を形成する配位子の設計指針として、(1) 負の活性化エントロピー障壁を形成させるために 6 座以上の多座配位にすること、(2) Ln-N 間の結合エンタルピー障壁を形成させるため窒素原子の塩基性を高くすること、(3) 中間体における N-C-C-N 結合の回転を阻止するため窒素-窒素架橋部位の剛性を高くすること、を得た。以上の様に HPLC/CE におけるプレカラム誘導体化試薬の設計指針を初めて明らかにした。さらに、MRI 試薬の設計においても、錯体が配位子と分離され孤立してしまう生体内で Ln 錯体が機能するために解離不活性が必要とされるため、上記の設計指針は極めて有用である。以上の指針に基づき、第 5 章で実際の CE 分析法の設計を行って、Ln イオンの一斉検出を可能としている。

Table 1 Activation parameters of Ce³⁺-acyclic polyaminocarboxylate complexes

	ΔH^\ddagger / (kJ mol ⁻¹)	ΔS^\ddagger / (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG^\ddagger_{298} / (kJ mol ⁻¹)
Solvolysis			
BAPTA	5±9	-252±32	80.2
Quin2	13±3	-249±11	87.5
CyDTA	43±4	-162±14	91.6
PhDTA	0	-298±1	88.8
Proton-assisted dissociation			
PhDTA	43±3	-47±9	57.0
CyDTA	53±5	-28±19	61.6
EDTA	48±1	-19±4	53.7

第4章 キャピラリー電気泳動システムを反応器として用いるランタノイドイオン-ポリアミノカルボン酸錯体の解離反応速度測定法の開発

キャピラリーを反応器として用い、CE系を新規な錯体解離反応の測定手段とするものである。本法では、印加電圧を変化させることによって泳動時間（反応時間）を制御し、錯体の解離反応の一次反応曲線を得る。本法は錯体と配位子をキャピラリー中で空間的に分離することで錯体周囲の配位子の急激な濃度ジャンプを達成するものであり、バッチ溶液混合法では成し得ない反応条件を提供する。本法の利点は（1）直接解離反応を観測できること、（2）生成系と原系でシグナルの差がなくても測定が可能であること、（3）高 pH 条件に対応できるため、酸触媒解離反応速度の寄与をほとんど受けずに加溶媒解離反応速度が測定可能であること、が挙げられる。この方法を用いて、既存法では解離速度測定が困難であった Ce³⁺-egta 錯体の解離速度の決定に初めて成功し (k_d : $(8.7 \pm 4.5) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, k_H : $(3.6 \pm 0.2) \times 10^3 \text{ s}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$)、本法の有用性を実証した。今後、この方法を用いて他の様々な錯体系の解離反応速度データの取得が可能であり、本法は速度定数測定法の一つとして発展するものと期待される。

第5章 ポリアミノカルボン酸を用いるプレキャピラリー誘導体化キャピラリー電気泳動法によるランタノイドイオンの分離検出法の開発

第3章の設計指針に基づき解離不活性 Ln-abedta 錯体を選択し、プレキャピラリー誘導体化 CE による Ln イオン分離分析法を開発した。本錯体系はキレート部位 (EDTA) の解離不活性性と光吸収部位 (アミノベンジル基) の存在とにより、高い検出能を示す。さらに、Ln 錯体の残余配位座を利用し、動的な三元錯体形成平衡を CE 分離系に導入することにより高い Ln 間相互分離機能を付与することを着想した。三元錯体形成剤として炭酸イオンを泳動溶液中に添加することにより、Sm³⁺、Eu³⁺および Gd³⁺以外の Ln イオンの高度分離に成功した。絶対量検出限界は Tb³⁺に対し 9.4 fmol (濃度 150 ppb) であった。また、100 倍モル量の他の Ln イオンの干渉は認められず、選択性にも優れていることが明らかとなった。三元錯体形成平衡を分離系に導入する研究は他に例が少なく、Ln イオンに限らず、他の金属イオンに対して高分離能を有する CE 分析法の開発において、三元錯体系の利用が期待できる。

第6章 テルビウム(III)イオンのエネルギー移動発光配位子の探索

Ln イオンのエネルギー移動発光現象を利用した Tb³⁺の超高感度測定法の開発を行った。この際、配位子としてフェノール基を含む 6 座ポリアミノカルボン酸、HBED を選択した。Tb-hbed 錯体は高い量子収率 ($\phi = 0.222$) を有し、Tb³⁺の検出限界は 2.1×10^{-11} (3.3 ppt) であった。また、200 倍モル量の他の Ln イオンの干渉は認められず、高選択性も兼ね備えている。Tb-hbed 錯体の光物理定数を測定し、本法の高感度・高選択性の要因を調査した。その結果、配位子の三重項エネルギー準位 (24000 cm⁻¹ 付近) と Tb イオンの発光準位との適合性、および、第一配位圏の配位水数 ($q = 1.84$) が要因となることを見出し、本系がエネルギー移動効率の高い発光系であることを示した。今後、本錯体を用い

た Tb・キレート発光ラベル時間分解法への展開が期待できる。

第 7 章 総括

以上，本研究を総括し，今後の展望を述べた。

論文審査の結果の要旨

ランタノイド (Ln) イオンの分析法は、先端産業、環境および医療などの分野でますます重要となってきた。本論文では、微量 Ln イオンに対する高感度かつ高選択的な分析法の開発を目的に、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、キャピラリー電気泳動法 (CE)、および、エネルギー移動発光分析法の基礎となる Ln 錯体の提案と実用的分析法に関する研究を行っている。また、分離分析プロセス中において解離しない速度論的に不活性な Ln-ポリアミノカルボン酸錯体が、本論文で開発した方法における共通の基礎となっている。よって本論文では、Ln-ポリアミノカルボン酸錯体の解離反応速度論を詳細に検討して、解離不活性錯体生成の要件を明らかにし、さらに Ln イオンの新規な分析法を確立したものである。本論文は以下全 7 章よりなる。

第 1 章は序論である。

第 2 章ではプレカラム誘導体化 HPLC 法による Ln イオンの分析法を開発している。芳香族ポリアミノカルボン酸配位子中心の発蛍光特性を利用し、ppt レベルの閉殻希土類金属イオンだけを選択的に高感度定量することに成功している。

第 3 章では、Ln-ポリアミノカルボン酸錯体が解離不活性な錯体であることを確証するために、均一水溶液系における解離反応速度の測定を行い、速度定数および活性化パラメータを集積している。それに基づき、大きな負のエントロピーが解離反応の不活性化の原因であることを初めて明らかにし、解離反応機構を提出している。

第 4 章では、CE を反応器として用いて、Ln 錯体の解離反応速度を測定する方法を新たに開発している。本法が、既存の溶液反応速度解析法にはない優れた特長を有することを実証し、本来、分離法である CE の新たな利用法を開拓している。

第 5 章では、第 3 章で得た知見に基づき、プレキャピラリー誘導体化 CE を用いる Ln イオンの分離分析法の開発を行っている。炭酸イオンを CE 分離系に添加することによって Ln イオン間の CE 分離能を大幅に改善し、Ln イオンに対し絶対量感度 9.4 フェムトモルの超高感度を達成している。

第 6 章では、Ln-芳香族ポリアミノカルボン酸錯体のエネルギー移動発光の光物理定数を測定し、その成果に基づき、テルビウム(III)イオンの超高感度・高選択的な発光分析法を提案している。

第 7 章は本論文の総括である。

以上要するに本論文は Ln イオンの新規な高感度かつ高選択的な分析法を確立し、その機能発現の鍵となる錯体の解離反応不活性の要因を明らかにしたものであり、錯体化学および分析化学の発展に資するところが少なくない。

よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として合格と認める。